

[5] グルタルアルデヒド

1. 物質に関する基本的事項

(1) 分子式・分子量・構造式

物質名： グルタルアルデヒド
(別の呼称： グルタルジアルデヒド)

CAS 番号： 111-30-8

化審法官報告示整理番号： 2-509

化管法政令番号： 1-66

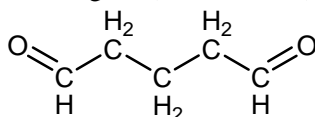
RTECS 番号： MA2450000

分子式： $C_5H_8O_2$

分子量： 100.12

換算係数： 1 ppm = 4.09 mg/m³ (気体、25°C)

構造式：



(2) 物理化学的性状

本物質は無色の液体である¹⁾。

融点	-14°C ^{2),3)} 、-18°C ³⁾
沸点	188°C(分解、760 mmHg) ²⁾ 、 187~189°C(分解、760 mmHg) ⁴⁾ 、 188°C(分解) ⁵⁾ 、238~239°C ³⁾
密度	0.99~1.13 g/cm ³ (20°C) ³⁾
蒸気圧	17 mmHg (=2.2×10 ³ Pa) (20°C) ³⁾ 、 16.4 mmHg (=2.19×10 ³ Pa) (20°C) ⁶⁾ 、 16.5 mmHg (=2.2×10 ³ Pa) (20°C) ⁶⁾ 、 17.3 mmHg (=2.3×10 ³ Pa) (20°C) ⁶⁾ 、 0.6 mmHg (=80 Pa) (30°C) ⁷⁾ 、 0.3 mmHg (=40 Pa) (40°C) ⁶⁾
分配係数(1-オクタノール/水)(log Kow)	-0.22 (25°C) ³⁾
解離定数(pKa)	
水溶性(水溶解度)	自由混和 ^{2),3)}

(3) 環境運命に関する基礎的事項

本物質の分解性及び濃縮性は次のとおりである。

生物分解性
好氣的分解 (分解性が良好と判断される物質 ⁸⁾)
分解率：BOD 59%、TOC 86%、HPLC 100% (試験期間：4 週間、被験物質濃度：100 mg/L、 活性汚泥濃度：30 mg/L) ⁹⁾

化学分解性

OH ラジカルとの反応性（大気中）

反応速度定数： $23.8 \times 10^{-12} \text{ cm}^3/(\text{分子} \cdot \text{sec})$ (25°C、測定値)⁵⁾

半減期：2.7～27 時間 (OH ラジカル濃度を $3 \times 10^6 \sim 3 \times 10^5 \text{ 分子/cm}^3$ ¹⁰⁾と仮定し計算)

加水分解性

半減期：508 日 (pH=5、25°C、測定値)¹¹⁾、

半減期：102 日 (pH=7、25°C、測定値)¹¹⁾、

半減期：46 日 (pH=9、25°C、測定値)¹¹⁾

生物濃縮性

生物濃縮係数(BCF)：3.2 (BCFWIN¹²⁾により計算)

土壌吸着性

土壌吸着定数(Koc)：1.1 (PCKOCWIN¹³⁾により計算)

(4) 製造輸入量等及び用途

① 生産量・輸入量等

本物質の化学物質排出把握管理促進法（化管法）における製造・輸入量区分は 1,000t である。

② 用途

本物質の主な用途は、医学的消毒（滅菌）、皮膚組織標本、なめし剤、紙・プラスチック等への定着剤である¹⁴⁾。

(5) 環境施策上の位置付け

本物質は化学物質排出把握管理促進法第一種指定化学物質（政令番号:66）に指定されている。また、本物質は水環境保全に向けた取組のための要調査項目に選定されている。

2. ばく露評価

環境リスクの初期評価のため、わが国の一般的な国民の健康や水生生物の生存・生育を確保する観点から、実測データをもとに基本的には化学物質の環境からのばく露を中心に評価することとし、データの信頼性を確認した上で安全側に立った評価の観点から原則として最大濃度により評価を行っている。

(1) 環境中への排出量

本物質は化管法の第一種指定化学物質である。同法に基づき公表された、平成16年度の届出排出量¹⁾、届出外排出量対象業種・非対象業種・家庭・移動体²⁾から集計した排出量等を表2.1に示す。なお、届出外排出量非対象業種・家庭・移動体の推計はなされていなかった。

表 2.1 化管法に基づく排出量及び移動量（PRTR データ）の集計結果（平成16年度）

	届出						届出外（国による推計）				総排出量（kg/年）		
	排出量（kg/年）				移動量（kg/年）		排出量（kg/年）				届出排出量	届出外排出量	合計
	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	対象業種	非対象業種	家庭	移動体			
全排出・移動量	143	240	0	0	4,640	2,611	1,445	-	-	-	383	1,445	1,828

業種別届出量（割合）

業種	大気	公共用水域	土壌	埋立	下水道	廃棄物移動	排出量合計
なめし革・同製品・毛皮製造業	120 (83.9%)	95 (39.6%)	0	0	76 (1.6%)	2,000 (76.6%)	
化学工業	11 (7.4%)	2 (1.0%)	0	0	205 (4.4%)	96 (3.7%)	
パルプ・紙・紙加工品製造業	7 (4.7%)	140 (58.4%)	0	0	1,300 (28.0%)	59 (2.3%)	
石油製品・石炭製品製造業	4 (3.0%)	0	0	0	0	0	
農業製造業	0.9 (0.6%)	0	0	0	0	15 (0.6%)	
医薬品製造業	0.6 (0.4%)	2 (1.0%)	0	0	759 (16.4%)	441 (16.9%)	
高等教育機関	0	0	0	0	2,300 (49.6%)	0	

総排出量の構成比(%)	
届出	21%
届出外	79%

本物質の平成16年度における環境中への総排出量は、1.8tとなり、そのうち届出排出量は0.38tで全体の21%であった。届出排出量のうち0.14tが大気へ、0.24tが公共用水域へ排出されるとしており、公共用水域への排出量が多い。その他に下水道への移動量が4.6t、廃棄物への移動量が2.6tであった。届出排出量の主な排出源は、大気への排出量が多い業種はなめし皮・同製品・毛皮製造業（84%）であり、公共用水域への排出の多い業種はパルプ・紙・紙加工品製造業（58%）、なめし皮・同製品・毛皮製造業（40%）であった。

表2.1に示したようにPRTRデータでは、届出排出量は媒体別に報告されているが、届出外排出量の推定は媒体別には行われていないため、届出外排出量対象業種の媒体別配分は届出排出量の割合をもとに行った。届出排出量と届出外排出量を媒体別に合計したものを表2.2に示す。

環境中への推定排出量は、水域が1.1t（全体の63%）、大気が0.68t（同37%）であった。

表 2.2 環境中への推定排出量

媒体	推定排出量(kg)
大気	683
水域	1,145
土壌	0

(2) 媒体別分配割合の予測

本物質の環境中の媒体別分配割合を、表 2.1 に示した環境中への推定排出量と下水道への移動量を基に、USES3.0 をベースに日本固有のパラメータを組み込んだ Mackay-Type Level III 多媒体モデル³⁾を用いて予測した。予測の対象地域は、平成 16 年度に環境中及び大気への推定排出量が最大であった山形県（大気への推定排出量 0.13t、公共用水域への推定排出量 0.11t）と公共用水域への推定排出量が最大であった青森県（公共用水域への推定排出量 0.15t、大気への推定排出量 0.0093t）とした。予測結果を表 2.3 に示す。

表 2.3 媒体別分配割合の予測結果

媒体	分配割合(%)		
	上段：排出量が最大の媒体、下段：予測の対象地域		
	環境中	大気	公共用水域
	山形県	山形県	青森県
大気	1.8	1.8	0.6
水域	96.9	96.9	99.1
土壌	0.6	0.6	0.1
底質	0.8	0.8	0.2

注：数値は環境中で各媒体別に最終的に分配される割合を質量比として示したもの

(3) 各媒体中の存在量の概要

本物質の環境中等の濃度について情報の整理を行った。媒体ごとにデータの信頼性が確認された調査例のうち、より広範囲の地域で調査が実施されたものを抽出した結果を表 2.4 に示す。

表 2.4 各媒体中の存在状況

媒体	幾何 平均値	算術 平均値	最小値	最大値	検出 下限値	検出率	調査 地域	測定年	文献	
一般環境大気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
室内空気	$\mu\text{g}/\text{m}^3$									
食物	$\mu\text{g}/\text{g}$									
飲料水	$\mu\text{g}/\text{L}$									
地下水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.3	< 0.3	< 0.3	< 0.3	0.3	0/15	全国	2001	5)
土壌	$\mu\text{g}/\text{g}$									
公共用水域・淡水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.3	< 0.3	< 0.3	0.4	0.3	2/65	全国	2001	5)
公共用水域・海水	$\mu\text{g}/\text{L}$	< 0.3	< 0.3	< 0.3	< 0.3	0.3	0/11	全国	2001	5)
底質(公共用水域・淡水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	< 0.007	< 0.007	< 0.007	< 0.007	0.007	0/14	全国	2002~2003	6)
底質(公共用水域・海水)	$\mu\text{g}/\text{g}$	< 0.007	< 0.007	< 0.007	< 0.007	0.007	0/10	全国	2002	6)

(4) 人に対するばく露量の推定（一日ばく露量の予測最大量）

地下水の実測値を用いて、人に対するばく露の推定を行った（表 2.5）。化学物質の人による一日ばく露量の算出に際しては、人の一日の呼吸量、飲水量及び食事量をそれぞれ 15 m³、2 L 及び 2,000 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 2.5 各媒体中の濃度と一日ばく露量

	媒体	濃度	一日ばく露量
平均	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.3 µg/L 未満程度 (2001)	0.012 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.3 µg/L 未満程度 (2001)	0.012 µg/kg/day 未満程度
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった
最大値	大気 一般環境大気	データは得られなかった	データは得られなかった
	室内空気	データは得られなかった	データは得られなかった
	水質 飲料水	データは得られなかった	データは得られなかった
	地下水	0.3 µg/L 未満程度 (2001)	0.012 µg/kg/day 未満程度
	公共用水域・淡水	0.4 µg/L 程度 (2001)	0.016 µg/kg/day 程度
	食物 土壌	データは得られなかった データは得られなかった	データは得られなかった データは得られなかった

人の一日ばく露量の集計結果を表 2.6 に示す。

吸入ばく露の予測最大ばく露濃度を設定できるデータは得られなかった。

経口ばく露の予測最大ばく露量は、地下水のデータから算定すると 0.012 µg/kg/day 未満程度であった。本物質は 1-オクタノール/水分配係数 (log Kow) が小さく、生物濃縮性も低いと予想されるため、環境媒体から食物経路で摂取されるばく露量は小さいと考えられる。

表 2.6 人の一日ばく露量

媒体	平均ばく露量 (µg/kg/day)	予測最大ばく露量 (µg/kg/day)	
大気	一般環境大気		
	室内空気		
水質	飲料水		
	地下水	<u>0.012</u>	<u>0.012</u>
	公共用水域・淡水	<u>(0.012)</u>	(0.016)
食物			
土壌			
経口ばく露量合計	<u>0.012</u>	<u>0.012</u>	
総ばく露量	<u>0.012</u>	<u>0.012</u>	

注：1) アンダーラインを付した値は、ばく露量が「検出(定量)下限値未満」とされたものであることを示す

2) () 内の数字は、経口ばく露量合計の算出に用いていない

(5) 水生生物に対するばく露の推定（水質に係る予測環境中濃度：PEC）

本物質の水生生物に対するばく露の推定の観点から、水質中濃度を表 2.7 のように整理した。

水質について安全側の評価値として予測環境中濃度（PEC）を設定すると、公共用水域の淡水域では 0.4 µg/L 程度、同海水域では 0.3 µg/L 未満程度となった。

表 2.7 公共用水域濃度

水 域	平 均	最 大 値
淡 水	0.3 µg/L 未満程度 (2001)	0.4 µg/L 程度 (2001)
海 水	0.3 µg/L 未満程度 (2001)	0.3 µg/L 未満程度 (2001)

注：1) () 内の数値は測定年を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む

3. 健康リスクの初期評価

健康リスクの初期評価として、ヒトに対する化学物質の影響についてのリスク評価を行った。

(1) 体内動態、代謝

ヒトの腹部から角質を分離した表皮、胸部及び腹部から薄い角質層、足裏から厚い角質層を採取し、10%の本物質水溶液を1時間適用した結果、本物質は厚い角質層を透過しなかったが、表皮では2.8~4.4%、薄い角質層では3.3~13.8%が透過した¹⁾。

¹⁴Cでラベルした本物質の0.75%、7.5%水溶液について、ラット、マウス、モルモット、ウサギの背部皮膚、ヒト（女性）の胸部皮膚を用いて6時間実施した*in vitro*透過実験では、放射活性の透過率は0.75%溶液で平均0.5%（雌ラットの0.05%~雄マウスの1.73%）、7.5%溶液で平均0.7%（雄ラットの0.08%~雌ウサギの1.55%）であり、ヒトでは両濃度の溶液とも約0.2%であった。また、透過速度は雄ラットの0.80 mg/cm²/hrから雌ウサギの2.5 mg/cm²/hrの範囲にあり、ヒトでは1.6 mg/cm²/hrであった。本物質にはタンパク質との結合作用が報告されていることから、本物質の取り込み過程での皮膚タンパク質との結合が透過率の低かった原因として考えられた²⁾。

¹⁴Cでラベルした本物質の0.075、0.75%水溶液をラットに0.2 mL（0.55~0.85 mg/kg、6.2~8.2 mg/kg）、ウサギに2.5 mL（0.60~0.64 mg/kg、5.9~7.4 mg/kg）静脈内投与したところ、24時間で投与した放射活性の大部分（ラットで64~78%、ウサギで22~71%）が呼気中にCO₂として排泄され、尿中にはラットで7.3~12%、ウサギで15~28%、糞中にはラットで2.5~4.5%、ウサギで0.18~1.5%が排泄された。呼気中¹⁴CO₂の約80%は投与後4時間以内のものであったが、投与量の増加（0.075→0.75%）によってCO₂排泄割合の低下、尿・糞中及び体内残留割合の増加がみられ（特にウサギで顕著）、0.75%溶液の投与では排泄プロセス飽和の可能性が示唆された。一方、0.075、0.75、7.5%水溶液をラットに、0.75、7.5%水溶液をウサギに24時間塗布（背部）したところ、ラットで4.1~8.7%、ウサギで33~53%が吸収され、24時間で¹⁴CO₂の排泄はラットで塗布量の0.57~3.2%、ウサギで2.4~17%、尿中にはラットで0.54~1.7%、ウサギで2.1~12%であり、糞中にはラットで0.47~1.1%、ウサギで0.45~1.1%が排泄され、主要な排泄経路は0.075、0.75%群で尿中、7.5%群で¹⁴CO₂であった。また、静脈内投与したラット及びウサギで24時間後の放射活性は血球、脾臓、肺、肝臓、腎臓、骨髄で高く、0.75%群のこれら組織での放射活性は0.075%群の10倍以上高く、ウサギの脾臓では100倍以上も高かった。しかし、皮膚適用の場合には塗布部周辺の皮膚で放射活性は最も高く、特定の臓器組織に放射活性の蓄積はみられなかった。血漿中放射活性の半減期は比較的長く、ラットでは静脈内投与で約10時間、皮膚適用で40~110時間、ウサギでは静脈内投与で14~30時間、皮膚適用で17~99時間であった^{3,4)}。

本物質の主要な代謝経路として、他のジアルデヒド類と同様に、アルデヒドデヒドロゲナーゼによって対応するモノカルボン酸あるいはジカルボン酸に先ず酸化された後、酸性中間体への酸化を経て最終的にCO₂となる経路が推定されている。ラット及びウサギに静脈内投与、皮膚適用した実験では、尿中代謝物として両種に共通した3種類、さらにウサギで1種類のピークがみられたが^{3,4)}、代謝物の同定は実施されていない。

(2) 一般毒性及び生殖・発生毒性

① 急性毒性⁵⁾

表 3.1 急性毒性

動物種	経路	致死量、中毒量等	
ラット	経口	LD ₅₀	134 mg/kg
ラット	経口	LD ₅₀	140 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	100 mg/kg
マウス	経口	LD ₅₀	231 mg/kg
モルモット	経口	LD ₅₀	50 mg/kg
ラット	吸入	LC ₅₀	480 mg/m ³ (4 hr)
ウサギ	吸入	TCLo	500 ppm [2,050 mg/m ³]
ラット	経皮	LD ₅₀	> 2,500 mg/kg
マウス	経皮	LD ₅₀	> 5,840 mg/kg
ウサギ	経皮	LD ₅₀	560 µL/kg

注：（ ）内の時間はばく露時間を示す

本物質は眼、皮膚、気道を刺激する。吸入すると咳、頭痛、息苦しさ、吐き気、喘鳴を起こし、経口摂取すると腹痛、吐き気、下痢、嘔吐を起こす。眼に入ると発赤、痛み、皮膚に付くと発赤を生じる⁶⁾。

② 中・長期毒性

ア) Fischer 344 ラット雌雄 20～30 匹を 1 群として 0、0.005、0.025、0.1%、CD-1 マウス雌雄 20～30 匹を 1 群として 0、0.01、0.025、0.1%、ビーグル犬雌雄各 4 匹を 1 群として 0、0.005、0.015、0.025%の濃度で 13 週間飲水投与した結果、イヌでは 0.015%以上の群で時折嘔吐がみられた以外には、投与に関連した死亡や徴候はなかった。ラットでは投与期間中に体重及び摂餌量の減少がみられ、用量に依存した飲水量の減少がラット及びイヌで中・高濃度群、マウスで高濃度群にみられた。また、中・高濃度群のラット及びマウスで尿比重及び腎臓相対重量の増加を伴った尿量の減少を認めたが、血液や組織の検査に異常はなかった。これらの結果は、本物質を含む飲水の味覚又は刺激性に対する忌避による飲水量の減少という生理的反応を示唆しており、NOELはラットで0.005% (5～7 mg/kg/day)、イヌで0.005% (3.2～3.3 mg/kg/day)、マウスで0.01% (25～31 mg/kg/day) とされている^{7,8,9,10)}。

イ) Fischer 344 ラット雌雄各 100 匹を 1 群とし、0、0.005、0.025、0.1%の濃度（雄で0、4、17、64 mg/kg/day、雌で0、6、25、86 mg/kg/day）で 104 週間飲水投与した結果、0.005%以上の群の雄及び 0.025%以上の群の雌で腎臓重量の減少、0.025%以上の群の雌雄で摂餌量及び飲水量の減少、尿量の減少、尿浸透圧の増加に有意差を認めた。0.025%以上の群の雄及び 0.1%群の雌で体重増加の抑制傾向もみられた。しかし、これらの変化は飲水の味覚又は刺激性に対する忌避による飲水量減少の適応反応と考えられた。また、0.005%以上の群の雌及び 0.1%群の雄で骨髄の過形成、0.025%群の雌及び 0.1%群の雌雄で尿細管色素沈着の発生率に有意な増加がみられたが、これらも対照群を含む全群の雌雄で高率にみられた LGL 白血病に伴う溶血性貧血に関連した影響と考えられ、0.025%以上の群の雄でみられた有核赤血球、顆粒性大リンパ球の有意な増加も LGL 白血病を反映した変化であった。この他には、主に 0.1%群の前胃で胃炎、浮腫、扁平上皮の過形成がみられた¹¹⁾。上記のよう

に著者は腎臓重量の減少を飲水量の減少による適応反応としているが、0.005%群での飲水量の減少は有意な変化ではなかった。この結果から、LOAELは0.005% (4 mg/kg/day)であった。

ウ) CD ラット雌雄各 28 匹を 1 群とし、0、0.005、0.025、0.1%の濃度で交尾前 10 週から妊娠、授乳期間を通して飲水投与し、得られた F₁にも同様に投与して実施した二世世代試験の結果、投与に関連した徴候や組織への影響はなかったが、主に 0.025%以上の群で飲水量、0.1%群で摂餌量の有意な減少を認め、0.025%以上の群の F₀雄、0.1%群の F₁雌、F₀雄で体重増加の有意な抑制が一時的あるいは間欠的にみられた。この結果から、NOELは0.005% (4.3~6.7 mg/kg/day)であった¹²⁾。

エ) Fischer 344 ラット雌雄各 20 匹を 1 群とし、0、21、49、194 ppb を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、ばく露に関連した影響として 49 ppb 以上の群で刺激による鼻周囲の濡れや鼻汁がみられたが、1、3 ppm を 9 日間同様に吸入させた別の試験でみられたような鼻粘膜の扁平上皮化生や嗅上皮の萎縮はなく、その他の組織への影響も全群でなかった。雄の 49 ppb 以上の群で試験期間を通して体重増加の有意な抑制を認め、雌の 194 ppb 群でも 4 週目まで体重増加の有意な抑制がみられた。また、194 ppb 群の雌雄でクレアチニンキナーゼ (CK) の有意な増加を認め、194 ppb 群の雄各 1 匹に心外膜炎、心筋炎、心筋線維症がそれぞれみられたが、これらの雄ラットで CK、HBDH (α -hydroxybutyrate dehydrogenase) 及び LDH の値は正常であるなど、一貫した所見がみられなかったことから、心筋の変性と本物質のばく露は無関係のように思われた。この他、主要臓器の重量や組織等にも影響はみられなかった¹³⁾。この結果から、NOAELは21 ppb (ばく露状況で補正: 3.8 ppb)であった。

オ) Fischer 344/N ラット、B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、0、62.5、125、250、500、1,000 ppb を 13 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、ラットでは 1,000 ppb 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、500 ppb 群の雌で体重増加の抑制傾向がみられ、250 ppb 以上の群の雌で腎臓相対重量の増加、1,000 ppb 群の雌雄で心臓、雄で腎臓及び睪丸の各相対重量の増加、雌で胸腺相対重量の減少にわずかだが有意な変化を認めた。また、1,000 ppb 群の雌雄で鼻腔前部の呼吸上皮及び嗅上皮に過形成、扁平上皮化生、落屑などを高率に認め、これらの鼻腔病変は 250、500 ppb 群でもみられた。マウスでは 1,000 ppb 群の雌雄全数、500 ppb 群の雌 2 匹が死亡し、62.5 ppb 以上の群の雄及び 250 ppb 以上の群の雌で体重増加の有意な抑制、62.5 ppb 以上の群の雌雄で腎臓、雄で睪丸、雌で肺及び肝臓、125 ppb 以上の群の雄で心臓及び肺の各相対重量に有意な増加を認めた。また、62.5 ppb 以上の群の雌、500 ppb 以上の群の雄で鼻腔の炎症、1,000 ppb 群の雌雄の鼻腔で落屑、咽頭で扁平上皮化生を高率に認め、鼻腔で呼吸上皮の扁平上皮化生、咽頭で壊死などもみられた¹⁴⁾。なお、同様にしてラット及びマウスに 1、4 日、6、13 週間吸入させた後に、トリチウムチミジンで処置して気道の細胞増殖性を調べた試験では、鼻腔で急性/亜急性の細胞毒性反応と関連し、類似した濃度-反応関係による細胞増殖性指標 (ULLI) の明瞭な増加がみられた^{14,15)}。この結果から、ラットで NOAELは125 ppb (ばく露状況で補正: 22 ppb)、マウスで LOAELは62.5 ppb (ばく露状況で補正: 11 ppb)であった。

カ) B6C3F₁ マウス雌雄各 30~50 匹を 1 群とし、0、100 ppb を 52、78 週間吸入 (6 時間/日、5 日/週) させた結果、100 ppb 群の雌で体重増加の有意な抑制を認めた。また、鼻腔では

100 ppb 群の雌雄で扁平上皮の過形成を高率で認め、鱗片状及び炎症性の落屑だけでなく、表皮のびらん及び潰瘍もみられ、これらの変化はばく露期間の長さに依存していた¹⁶⁾。この結果から、LOAELは100 ppb (ばく露状況で補正: 18 ppb) であった。

キ) Fischer 344/N ラット、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0、250、500、750 ppb、マウスに 0、62.5、125、250 ppb を 104 週間 (6 時間/日、5 日/週) 吸入させた結果、ラットでは 500 ppb 以上の群の雌で生存率の有意な低下を認め、250 ppb 以上の群の雄及び 500 ppb 以上の群の雌で体重増加も抑制傾向にあった。ばく露に関連した傷害は鼻腔 (主に前部) に限られ、250 ppb 以上の群の雌雄で扁平上皮の過形成及び炎症、500 ppb 以上の群の雌雄で呼吸上皮の過形成、扁平上皮化生、雌で呼吸上皮の炎症、嗅上皮の硝子滴変性、750 ppb 群の雌雄で杯細胞の過形成、嗅上皮の硝子滴変性の発生率に有意な増加を認めた。マウスでは生存率に影響はなく、体重も 250 ppb 群の雌で抑制傾向がみられた程度であったが、鼻腔の呼吸上皮に病変がみられ、62.5 ppb 以上の群の雌で硝子滴変性、125 ppb 以上の群の雌及び 250 ppb 群の雄で扁平上皮化生、250 ppb 群の雌で炎症の発生率に有意な増加を認めた^{17,18)}。この結果から、ラットで LOAEL は 250 ppb (ばく露状況で補正: 45 ppb)、マウスで LOAEL は 62.5 ppb (ばく露状況で補正: 11 ppb) であった。

③ 生殖・発生毒性

ア) Sprague-Dawley ラット雌雄各 28 匹を 1 群とし、0、0.005、0.025、0.1%の濃度で交尾前 10 週から妊娠、授乳期間を通して飲水投与し、得られた F₁ にも同様に投与して実施した二世世代試験の結果、いずれの世代でも交尾率や受胎率、出産率、仔の数や生存率などに影響はなく、投与に関連した病理組織学的な影響も親及び仔になかった。しかし、0.025%以上の群の F₀ 雄、0.1%群の F₁ 雌、F₀ 雄で体重増加の有意な抑制が散発的にみられ、0.1%群で哺育 21 日目から 28 日目の仔 (F₁ 及び F₂) の体重は有意に低かった¹²⁾。この結果から、仔で NOEL は 0.025% (親の投与量で 18~30 mg/kg/day)、生殖毒性の NOAEL は 0.1% (69~100 mg/kg/day) 超であった。

イ) Wistar ラット雌 21~26 匹を 1 群とし、0、25、50、100 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、100 mg/kg/day 群の母ラットで生存率の低下、体重増加の抑制、摂餌量の減少、胎仔の低体重に有意差を認めたが、着床後胚損失率に有意な変化はなく、奇形の発生率増加もなかった¹⁹⁾。この結果から、NOAEL は 50 mg/kg/day であった。

ウ) Wistar ラット雌 25 匹を 1 群とし、0、0.005、0.025、0.075 %の濃度 (約 0、5、26、68 mg/kg/day) で妊娠 6 日目から 16 日目まで飲水投与した結果、0.025%群で軽度の、0.075%群で明瞭な飲水量の減少を認め、飲水の味又は臭いに対する嫌悪によるものと思われた。しかし、催奇形性を含めて胎仔に影響はなかった²⁰⁾。この結果から、NOEL は母ラットで 0.005% (約 5 mg/kg/day)、胎仔で 0.075% (約 68 mg/kg/day) であった。

エ) CD-1 マウス雌 18~48 匹を 1 群とし、0、16、20、24、40、50、100 mg/kg/day を妊娠 6 日目から 15 日目まで強制経口投与した結果、24 mg/kg/day で 29 匹中 1 匹、40 mg/kg/day 群で 35 匹中 6 匹、50 mg/kg/day 群で 48 匹中 12 匹、100 mg/kg/day 群で 35 匹中 19 匹が死亡し、16、24、100 mg/kg/day 群で体重増加の有意な抑制を認めた。胎仔では、16 mg/kg/day 群で体重が有意に低く、100 mg/kg/day 群で内臓系及び骨格系の奇形発生率に有意な増加を認め

た。しかし、100 mg/kg/day 群での母マウスの死亡率や体重への影響を考慮すると、奇形の発生は本物質の催奇性によるものでなく、母体への毒性によるものと考えられた²¹⁾。

オ) ヒマラヤウサギ雌 15 匹を 1 群とし、0、5、15、45 mg/kg/day を妊娠 7 日目から 19 日まで強制経口投与した結果、45 mg/kg/day 群で摂餌量及び体重の著明な減少を認め、ほとんどすべてのウサギで軟便や下痢に続いて糞がみられなくなり、数匹では敷きわらに出血跡もあった。45 mg/kg/day 群では妊娠 9~11 日目に 5 匹が死亡したが、消化管には発赤や浮腫、潰瘍などの刺激症状がみられた。また、45 mg/kg/day 群では子宮重量の著明な減少がみられて着床後胚損失は著しく、生存していたウサギ 10 匹中 9 匹に生存胎仔はなく、わずかに得られた生存胎仔 4 匹の体重は有意に低かったが、奇形や変異の発生増加はみられなかった²²⁾。この結果から、NOAEL は 15 mg/kg/day であった。

カ) Fischer 344/N ラット、B6C3F₁ マウス雌雄各 10 匹を 1 群とし、ラットに 0、62.5、250、1,000 ppb、マウスに 0、62.5、250、500 ppb を 13 週間（6.5 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、ラットでは 1,000 ppb 群の雌雄で体重増加の有意な抑制、雄で睾丸相対重量の有意な増加を認めたが、精子の数や運動性、雌の性周期に影響はなかった。マウスでは 62.5 ppb 以上の群の雄で体重増加の有意な抑制、睾丸相対重量の有意な増加、0.25 ppm 以上の群の雌で体重増加の有意な抑制、発情周期の有意な変化（発情期及び発情間期の延長、発情後期の短縮）を認めたが、精子の数や運動性に影響はなかった¹⁴⁾。この結果から、ラットで NOAEL は 250 ppb（ばく露状況で補正：48 ppb）、マウスで LOAEL は 62.5 ppb（ばく露状況で補正：12 ppb）であった。

キ) Fischer 344/N ラット、B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0、250、500、750 ppb、マウスに 0、62.5、125、250 ppb を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、ラット、マウスともに雌雄生殖器に投与に関連した影響はみられなかった¹⁷⁾。

④ ヒトへの影響

ア) 本物質による眼や鼻の感覚刺激の閾値として、0.24~0.26 ppm あるいは 0.3 ppm、臭気閾値として 0.04 ppm とした値が報告されている²³⁾。

イ) 本物質は強い殺菌力を有し、内視鏡等の医療器具等の殺菌消毒剤として広く利用されており、国内外の医療機関でこれを取り扱う労働者で眼や鼻の刺激、皮膚炎、咽頭痛、頭痛、咳嗽・喘息、悪心・嘔吐などの健康障害が報告されている^{24, 25, 26, 27, 28, 29)}。このため、その防止について通達が出されており、0.05 ppm の気中濃度を目安として設定した上で、保護具等の着用によるばく露防止が求められている³⁰⁾。

ウ) 59 ヶ所の内視鏡検査部門の現役看護師 348 人、健康上の理由で退職した同部門の元看護師 18 人を対象としたイギリスの調査では、現役看護師の 91.4%、退職者の 100% が主に本物質に、残りはスクシンアルデヒドとホルムアルデヒドの混合剤（SF 剤）にばく露されており、本物質ばく露の現役看護師の 44%、退職者の 44.4%、SF 剤ばく露の現役看護師の 56.7% に職業性の接触皮膚炎がみられた。また、本物質ばく露の現役看護師で眼、鼻、下気道の自覚症状はそれぞれ 13.5%、19.8%、8.5% であり、退職者では 50%、61.1%、66.6% にあった。肺機能検査では、予測一秒量に対するパーセント値（%FEV₁）に喫煙者と非喫煙者、有症者と非有症者との間で有意な差はなく、退職者の値（93.82、95%CI: 88.53~99.11）は本物質ばく露の現役看護師（104.08、95%CI: 102.35~105.73）に比べて有意に低かった

が、気管支喘息の所見はなかった。皮膚プリックテストでは、6%にラテックスの陽性反応がみられ、これと眼刺激や皮膚炎との間には有意な関連がみられたが、鼻刺激や下気道症状との間に関連はなかった。本物質のピーク濃度は幾何平均で 0.06 mg/m^3 ($<0.001\sim 1.08 \text{ mg/m}^3$) であり、ピーク濃度と慢性気管支炎（喫煙や作業期間・時間などで調整後）及び鼻刺激（排気形式で調整後）との間でのみ、有意な関係がみられた³¹⁾。

エ) スウェーデンの病院で本物質を取り扱っていたばく露群 (39 人)、対照群 (68 人) の調査では、過去 6 ヶ月の間に鼻炎や鼻閉、咽頭痛、頭痛、吐き気、湿疹、手の発疹などがあったという訴えが有意に多く、これら症状の数と本物質のばく露頻度との間には量-反応関係がみられた。本物質の職場濃度は検出限界値未満であったが、個人サンプラーによる測定値 (15 分間) は 0.0024 ppm 未満 $\sim 0.044 \text{ ppm}$ (1 例のみ 0.14 ppm) の範囲にあり、幾何平均は 0.012 ppm であった²⁹⁾。一方、オーストラリアの病院の調査では、ばく露群の看護師 (135 人) は対照群 (132 人) に比べて皮膚、眼、喉の症状の他にも頭痛、疲労を過去 1 年間に経験したという訴えが有意に多かったが、鼻や肺の症状、吐き気、ストレスの訴えに有意差はなかった。個人サンプラー (72 例) による測定 (15 分間) では 4 例が 0.2 ppm 超、10 例が $0.1\sim 0.2 \text{ ppm}$ の範囲にあり、幾何平均で 0.032 ppm であった。週当りの本物質取扱い時間数が多いほど訴えの頻度も多い傾向にあったが、気中濃度や累積ばく露量との間には量-反応関係はなく、ばく露濃度測定日の業務終了後に実施した質問調査でも、有意差はなかったことから、皮膚や眼、喉の症状の発生は気中濃度と関係ないように思われた³²⁾。我が国で 20 施設を対象に実施された調査では、本物質の気中濃度は 0.036 ppm 以下で、自覚症状として異臭、手荒れ等があったが、ひどい症状の訴えはなかったとされている²⁶⁾。

オ) 1959~1992 年に本物質の製造又は流通に従事した労働者 218 人の調査では、1977~1992 年にかけて $0.01\sim 0.34 \text{ ppm}$ の本物質に日常的にばく露されていたが、本物質による皮膚及び呼吸器の感作、アレルギー性の眼瞼結膜炎、がんの過剰発生はなかった³³⁾。

カ) 1980 年にフィンランドの病院で殺菌消毒作業に従事していた全スタッフ 1,443 名、対照群とした看護助手 1,179 名の調査では、自然流産の発生率はスタッフで 11.3%、対照群では 10.6% で有意差はなかったが、妊娠中に殺菌消毒作業に従事したスタッフの 16.7% は従事しなかったスタッフの 5.6% に比べて有意に高く、年齢、経産数、喫煙、飲酒等で調整後も発生率は有意に高かった。しかし、殺菌消毒剤のうち、エチレンオキサイドばく露と自然流産の発生率増加との間には関連がみられたものの、本物質又はホルムアルデヒドのばく露では関連はみられず、本物質のばく露は自然流産の増加とは関係なかった³⁴⁾。また、1973~1979 年の間に自然流産 (217 例、対照群 571 例) 又は奇形児の出産 (46 例、対照群 128 例) があった看護師を対象にした調査でも、本物質のばく露によるこれらリスクの有意な増加はなかった³⁵⁾。

(3) 発がん性

① 主要な機関による発がんの可能性の分類

国際的に主要な機関での評価に基づく本物質の発がんの可能性の分類については、表 3.2 に示すとおりである。

表 3.2 主要な機関による発がんの可能性の分類

機 関 (年)		分 類
WHO	IARC	— 評価されていない
EU	EU	— 評価されていない
USA	EPA	— 評価されていない
	ACGIH (1999 年)	A4 ヒトに対する発がん性物質として分類できない
	NTP	— 評価されていない
日本	日本産業衛生学会	— 評価されていない
ドイツ	DFG	— 評価されていない

② 発がん性の知見

○ 遺伝子傷害性に関する知見

in vitro 試験系では、TA102 や TA104 等のネズミチフス菌^{17, 36, 37, 38)}、大腸菌³⁹⁾、代謝活性化系非存在下のマウスリンパ腫細胞 (L5178Y)¹⁷⁾ 及びヒトリンパ芽球様細胞 (TK6)⁴⁰⁾ で遺伝子突然変異、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞で姉妹染色分体交換¹⁷⁾、大腸菌で DNA-タンパク質架橋⁴¹⁾ を誘発したが、TA98 や TA1537 等のネズミチフス菌⁴²⁾、CHO 細胞^{43,44)} で遺伝子突然変異を誘発しなかった。また、ラット肝細胞で姉妹染色分体交換、不定期 DNA 合成⁴⁴⁾、CHO 細胞で染色体異常を誘発しなかったが、最高用量群でのみ誘発がみられたとした報告もあった^{17, 40)}。

in vivo 試験系では、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞で染色体異常を誘発したが¹⁷⁾、ショウジョウバエで伴性劣性致死突然変異¹⁷⁾、経口投与したラットの骨髄細胞で、染色体異常⁴⁵⁾、肝細胞で不定期 DNA 合成⁴⁶⁾、マウスで優性致死⁴⁷⁾、吸入または経口投与したマウスの末梢血赤血球^{17, 48)}、腹腔内投与したマウスの骨髄細胞¹⁷⁾ で小核を誘発しなかった。

○ 実験動物に関する発がん性の知見

Fischer 344 ラット雌雄各 100 匹を 1 群とし、0、0.005、0.025、0.1%の濃度（雄で 0、4、17、64 mg/kg/day、雌で 0、6、25、86 mg/kg/day）で 104 週間飲水投与した結果、対照群を含む全群の雌雄で大型顆粒リンパ球白血病 (LGL 白血病) の発生率が増加し、0.005%以上の群の雌では有意差を認めた。しかしながら、この系統のラットでは LGL 白血病の自然発生率が高いため、結論づけることは困難とされている¹¹⁾。

B6C3F₁ マウス雌雄各 30~50 匹を 1 群とし、0、100 ppb を 52、78 週間吸入（6 時間/日、5 日/週）させた結果、投与に関連した腫瘍の発生増加はみられなかった¹⁶⁾。

Fischer 344 ラット及び B6C3F₁ マウス雌雄各 50 匹を 1 群とし、ラットに 0、250、500、750 ppb、マウスには 0、62.5、125、250 ppb を 104 週間（6 時間/日、5 日/週）吸入させた結果、ラット及びマウスで投与に関連した腫瘍の発生増加はみられなかった¹⁷⁾。

○ ヒトに関する発がん性の知見

1959～1978年に本物質の生産に1日以上従事した労働者186人を対象として1988年までの死亡を調査した結果、がんによる死亡は4人（胃、肺、脳、リンパ肉腫が各1人）で、米国白人男性人口から求めた標準化死亡比（SMR）は0.65（95%信頼区間：0.2～1.7）であり、がんの過剰死亡はみられなかった³³⁾。工場内の本物質の気中濃度は1977～1988年（1982年を除く）で0.01～0.17 ppmであったが、労働者は本物質以外にも複数の化学物質にばく露されていた。

上記コホートのばく露群からパート労働者5人を除き、調査から漏れていた7人を新たに加えた188人、対照群として同時期に非ばく露部門にいた労働者3,173人について1999年末の生存状況を調査した結果、対照群は99,730人・年、0～100 ppb・年群で2,934人・年、100 ppb・年超群で2,805人・年であり、全死因のSMRはそれぞれ0.8（同0.8～0.9）、0.5（同0.2～0.8）、0.7（0.4～1.0）で期待値よりも低かった。また、がんによる死亡は0.9（同0.8～1.0）、0.9（同0.4～1.9）、0.6（0.2～1.4）でいずれも期待値より低く、呼吸器系のがんのSMRも0.9（同0.7～1.1）、1.0（同0.2～3.0）、0.3（0.0～1.5）と同様で、ばく露の増加に伴って増加傾向を示す腫瘍はなく、ばく露群の労働者では白血病、鼻腔や上咽頭のがんによる死亡者もなかった。なお、ばく露群の労働者で喫煙率が低いということ以外に喫煙データがなかったため、仮に呼吸器系のがんで死亡したばく露群の労働者全員が非喫煙者であったとすると、本物質のばく露を原因とした呼吸器系がんの発生率増加があったと判断せざるを得ないが、その可能性は低いとしている⁴⁹⁾。

死体防腐処理業者や葬儀業者、解剖学者、病理学者はホルマリンの他にも本物質にばく露されることがあり、これらの業種を対象とした疫学調査では白血病や脳、大腸、前立腺の発がんリスクの増加が認められている^{50, 51, 52, 53)}。

(4) 健康リスクの評価

① 評価に用いる指標の設定

非発がん影響については一般毒性及び生殖・発生毒性等に関する知見が得られているが、発がん性については十分な知見が得られず、ヒトに対する発がん性の有無については判断できない。このため、閾値の存在を前提とする有害性について、非発がん影響に関する知見に基づき無毒性量等を設定することとする。

経口ばく露については、中・長期毒性イ)のラットの試験から得られたLOAEL 4 mg/kg/day（腎臓重量の減少）をLOAELであるために10で除した0.4 mg/kg/dayが信頼性のある最も低用量の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

吸入ばく露については、中・長期毒性エ)のラットの試験から得られたNOAEL 21 ppb（鼻の刺激症状、体重増加の抑制）をばく露状況で補正して3.8 ppbとし、試験期間が短いために10で除した0.38 ppb（0.0016 mg/m³）が信頼性のある最も低濃度の知見であると判断し、これを無毒性量等として設定する。

② 健康リスクの初期評価結果

表 3.3 経口ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露量	予測最大ばく露量	無毒性量等		MOE
経口	飲料水	—	—	0.4 mg/kg/day	ラット	—
	地下水	0.012 µg/kg/day 未満程度	0.012 µg/kg/day 未満程度			3,300 超

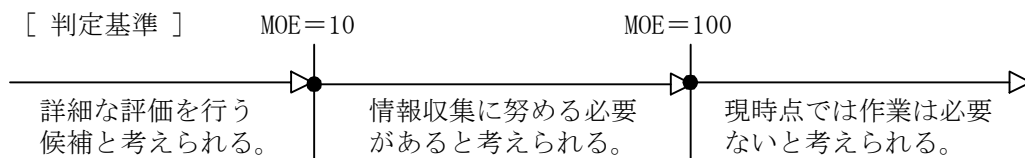
経口ばく露については、地下水を摂取すると仮定した場合、平均ばく露量、予測最大ばく露量はともに 0.012 µg/kg/day 未満程度であった。無毒性量等 0.4 mg/kg/day と予測最大ばく露量から、動物実験結果より設定された知見であるために 10 で除して求めた MOE (Margin of Exposure) は 3,300 超となる。なお、環境に由来する食物からのばく露量は少ないと推定されているため、食物からのばく露量によって MOE が大きく変化することはないと考えられる。

従って、本物質の経口ばく露による健康リスクについては、現時点では作業は必要ないと考えられる。

表 3.4 吸入ばく露による健康リスク (MOE の算定)

ばく露経路・媒体		平均ばく露濃度	予測最大ばく露濃度	無毒性量等		MOE
吸入	環境大気	—	—	0.0016 mg/m ³	ラット	—
	室内空気	—	—			—

吸入ばく露については、ばく露濃度が把握されていないため、健康リスクの判定はできなかった。なお、本物質の大気中での半減期は 2.7～27 時間と推定されているが、環境中への推定排出量は 1.8 t で水域が 63% を占め、その後は環境中でほとんどが水域に分配されると予測されているため、本物質の一般環境大気からのばく露による健康リスクの評価に向けて吸入ばく露の知見収集等を行う必要性は低いと考えられる。



4. 生態リスクの初期評価

水生生物の生態リスクに関する初期評価を行った。

(1) 水生生物に対する毒性値の概要

本物質の水生生物に対する毒性値に関する知見を収集し、生物群（藻類、甲殻類、魚類及びその他）ごとに整理すると表 4.1 のとおりとなった。

表 4.1 水生生物に対する毒性値の概要

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント ／影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
藻類	○		610	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	3	D	C	3)
		○	625	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	NOEC GRO	4	D	C	2)
	○		840	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	D	C	3)
	○		900	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	緑藻類	EC ₅₀ GRO	4	C	C	2)
	○		3,900	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	緑藻類	ILm GRO	4	D	C	2)
甲殻類	○		350	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	C	C	2)
	○		750	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	1)-344
		○	2,100	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	21	D	C	2)
	○		3,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	1)-344
	○		6,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	1)-344
	○		7,100	<i>Americamysis bahia</i>	ミシッドシュリンブ	LC ₅₀ MOR	4 (流水式)	D	C	1)-344
		○	10,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	NOEC REP	28	D	C	3)
	○		11,500	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	3)
	○		14,000	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	3)
	○		14,600	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	1)-344
	○		16,300	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	LC ₅₀ MOR	2	D	C	2)
	○		20,600	<i>Americamysis bahia</i>	ミシッドシュリンブ	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D	C	1)-344
	○		29,700	<i>Daphnia magna</i>	オオミジンコ	EC ₅₀ IMM	2	D	C	3)
	○		41,000	<i>Palaemonetes vulgaris</i>	エビ類	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D	C	2)
	○		191,000	<i>Chaetogammarus marinus</i>	ヨコエビ科	LC ₅₀ MOR	4 (半止水式)	D	C	2)
	○		304,000	<i>Chaetogammarus marinus</i>	ヨコエビ科	LC ₅₀ MOR	2 (半止水式)	D	C	2)
	○		400,000	<i>Palaemonetes vulgaris</i>	エビ類	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	D	C	2)
○		465,000	<i>Carcinus maenas</i>	ヨーロッパミドリガニ	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D	C	2)	

生物群	急性	慢性	毒性値 [μg/L]	生物名	生物分類	エンドポイント ／影響内容	ばく露期間 [日]	試験の 信頼性	採用の 可能性	文献 No.
	○		1,100,000	<i>Carcinus maenas</i>	ヨーロッパミドリ ガニ	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	D	C	2)
魚類	○		3,500	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4 (流水式)	D	C	1)-344
	○		5,400	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D	C	1)-344
	○		9,500	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D	C	1)-344
	○		10,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D	C	3)
	○		11,200	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	C	C	2)
	○		11,600	<i>Pimephales promelas</i>	ファットヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D	C	1)-344
	○		11,800	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	D	C	2)
	○		12,000	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	D	C	3)
	○		12,200	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D	C	1)-344
	○		13,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	D	C	3)
	○		13,000	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D	C	3)
	○		22,600	<i>Lepomis macrochirus</i>	ブルーギル	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D	C	1)-344
	○		23,900	<i>Oncorhynchus mykiss</i>	ニジマス	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D	C	1)-344
	○		31,400	<i>Cyprinodon variegatus</i>	シープスヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4 (流水式)	D	C	1)-344
	○		39,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	シープスヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D	C	3)
	○		40,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	シープスヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	4 (止水式)	D	C	1)-344
	○		42,000	<i>Cyprinodon variegatus</i>	シープスヘッド ミノー	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	D	C	3)
その他	○		780	<i>Crassostrea virginica</i>	バージニアガキ	EC ₅₀ IMM	4 (流水式)	D	C	1)-344
	○		2,100	<i>Crassostrea virginica</i>	バージニアガキ	LC ₅₀ MOR	2 (止水式)	D	C	2)

注) 原著を入手できなかったため、表中の毒性値の信頼性は確認できなかった。

試験の信頼性：本初期評価における信頼性ランク

A：試験は信頼できる、B：試験は条件付きで信頼できる、C：試験の信頼性は低い、D：信頼性の判定不可

採用の可能性：PNEC 導出への採用の可能性ランク

A：毒性値は採用できる、B：毒性値は条件付きで採用できる、C：毒性値は採用できない

エンドポイント

EC₅₀ (Median Effective Concentration)：半数影響濃度、LC₅₀ (Median Lethal Concentration)：半数致死濃度、

ILm (Median Inhibitory Limit)：半数阻害濃度、NOEC (No Observed Effect Concentration)：無影響濃度

影響内容

GRO (Growth)：生長、MOR (Mortality)：死亡、IMM (Immobilization)：遊泳阻害、REP (Reproduction)：繁殖

各毒性値の原著を入手できなかったため、試験の信頼性および採用の可能性の確認はできなかった。

(2) 予測無影響濃度 (PNEC) の設定 (参考値)

本物質は OECD の高生産量 (HPV) 点検プログラムにおいて検討が行われているため、SIDS (Screening Information Data Set) に記載されている毒性値を参考に情報量に応じたアセスメント係数を適用し予測無影響濃度 (PNEC) を試算した。

急性毒性値

藻類	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	生長阻害 ; 96 時間 ILm	3,900 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	48 時間 LC ₅₀	16,300 µg/L
魚類	<i>Lepomis macrochirus</i>	48 時間 LC ₅₀	11,800 µg/L

アセスメント係数 : 100 [3 生物群 (藻類、甲殻類及び魚類) の知見が得られたため]

3 つの毒性値のうち最も小さい値 (藻類の 3,900 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、急性毒性値に基づく PNEC 値 3.9 µg/L が得られた。

慢性毒性値

藻類	<i>Desmodesmus subspicatus</i>	生長阻害 ; 96 時間 NOEC	625 µg/L
甲殻類	<i>Daphnia magna</i>	繁殖阻害 ; 21 日間 NOEC	2,100 µg/L

アセスメント係数 : 100 [2 生物群 (藻類及び甲殻類) の知見が得られたため]

2 つの毒性値の小さい方の値 (藻類の 625 µg/L) をアセスメント係数 100 で除することにより、慢性毒性値に基づく PNEC 値 6.25 µg/L が得られた。

本物質の PNEC の参考値としては藻類の急性毒性値から得られた 3.9 µg/L を採用する。

(3) 生態リスクの初期評価結果

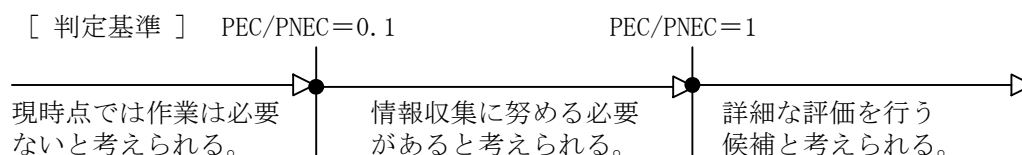
表 4.2 生態リスクの初期評価結果

水質	平均濃度	最大濃度 (PEC)	PNEC	PEC/ PNEC 比
公共用水域・淡水	0.3µg/L未満程度 (2001)	0.4µg/L程度 (2001)	(3.9)	(0.1)
公共用水域・海水	0.3µg/L未満程度 (2001)	0.3µg/L未満程度 (2001)	µg/L	(<0.08)

注 : 1) 水質中濃度の () 内の数値は測定年を示す

2) 公共用水域・淡水は、河川河口域を含む。

3) PNEC 値算出に用いた毒性値の信頼性は確認していないため、PNEC、PEC/PNEC 比とも括弧書きとした。



本物質については、現時点では各毒性値の信頼性および採用の可能性を確認できなかったため、生態リスクの判定はできない。仮に OECD HPV プログラムの SIDS に記載されている毒性値から PNEC 値を求めると 3.9 µg/L となり、予測環境中濃度 (PEC) と予測無影響濃度 (PNEC) の比は、淡水域では 0.1、海水域は 0.08 未満となった。本物質については、生態影響試験を実施した上で再度評価を行うことが望ましいと考えられる。

5. 引用文献等

(1) 物質に関する基本的事項

- 1) 有機合成化学協会 (1985) : 有機化合物辞典 講談社サイエンティフィク : 263.
- 2) Lide, D.R. ed. (2005): CRC Handbook of Chemistry and Physics, CD-ROM Version 2005, Boca Raton, CRC Press. (CD-ROM).
- 3) Verschueren, K. ed. (2001): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals, 4th ed., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto, John Wiley & Sons, Inc. (CD-ROM).
- 4) O'Neil, M.J. ed. (2001): The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologics. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc. (CD-ROM).
- 5) Howard, P.H., and Meylan, W.M. ed. (1997): Handbook of Physical Properties of Organic Chemicals, Boca Raton, New York, London, Tokyo, CRC Lewis Publishers: 205.
- 6) European Chemicals Bureau (2000): IUCLID (International Uniform Chemical Information Data Base) Data Set.
- 7) S.L. Heisler, S.K. Friedlander (1977): Gas-to-particle conversion in photochemical smog: Aerosol growth laws and mechanisms for organics, *Atmospheric Environment*, **11**(2): 157-168.
- 8) 通産省公報 (1995.12.28) .
- 9) (独)製品評価技術基盤機構 : 既存化学物質安全性点検データ,
(http://www.safe.nite.go.jp/japan/Haz_start.html, 2005.7.12 現在) .
- 10) Howard, P.H., Boethling, R.S., Jarvis, W.F., Meylan, W.M., and Michalenko, E.M. ed. (1991): Handbook of Environmental Degradation Rates, Boca Raton, London, New York, Washington DC, Lewis Publishers: xiv.
- 11) OECD High Production Volume Chemicals Program (1998): SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report.
- 12) U.S. Environmental Protection Agency, BCFWIN™ v.2.15.
- 13) U.S. Environmental Protection Agency, PCKOCWIN™ v.1.66.
- 14) 厚生労働省労働基準局長 (2005): 医療機関におけるグルタルアルデヒドによる労働者の健康障害防止について 参考 2 グルタルアルデヒドに関する情報.

(2) ばく露評価

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課、環境省環境保健部環境安全課 (2006) : 平成 16 年度特定化学物質の環境への排出量の把握等及び管理の改善の促進に関する法律 (化学物質排出把握管理促進法) 第 11 条に基づき開示する個別事業所データ.
- 2) (独)製品評価技術基盤機構 : 届出外排出量の推計値の対象化学物質別集計結果 算出事項 (対象業種・非対象業種・家庭・移動体) 別の集計 表 3-2 都道府県別,
(<http://www.prtr.nite.go.jp/prtr/csv/2004a/2004a3-2.csv>).
- 3) (独)国立環境研究所 (2004) : 平成 15 年度新規化学物質挙動追跡調査報告書.
- 4) U.S. Environmental Protection Agency, EPI Suite™ v.3.12.

- 5) 環境省水環境部水環境管理課 (2002) : 平成 12 年度要調査項目測定結果.
- 6) 環境省水環境部企画課 (2004) : 平成 14 年度要調査項目測定結果.

(3) 健康リスクの初期評価

- 1) Reifenrath, W.G., S.D. Prystowsky, J.H. Nonomura and T.B. Robinson (1985): Topical glutaraldehyde – percutaneous penetration and skin irritation. *Arch. Dermatol. Res.* 277: 242-244.
- 2) Frantz, S.W., J.L. Beskitt, M.J. Tallant, J.W. Futrell and B. Ballantyne (1993): Glutaraldehyde: Species comparisons of in vitro skin penetration. *J. Toxicol. Cut. Ocular Toxicol.* 12: 349-361.
- 3) McKelvey, J.A., R.H. Garman, C.M. Anuszkiewicz, M.J. Tallant and B. Ballantyne (1992): Percutaneous pharmacokinetics and material balance studies with glutaraldehyde. *J. Toxicol. Cut. Ocular Toxicol.* 11: 341-367.
- 4) Bushy Run Research Center (1985): Skin penetration and pharmacokinetics of glutaraldehyde in rats and rabbits. NTIS/OTS0535072.
- 5) US National Institute for Occupational Safety and Health Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS) Database.
- 6) IPCS (2000): Glutaraldehyde. International Chemical Safety Cards. 0158.
- 7) Hermansky, S.J., B. Ballantyne and E.H. Fowler (1996): Subchronic peroral toxicity of glutaraldehyde to the mouse, rat and dog. *J. Am. Coll. Toxicol.* 15:261.
- 8) Bushy Run Research Center (1985): Glutaraldehyde: Ninety-day inclusion in drinking water of rats. NTIS/OTS0535072.
- 9) Gill, M.W. and J.P. Von Miller (1989): Glutaraldehyde: Ninety-day drinking water toxicity study in mice. Bushy Run Research Center. NTIS/OTS0535072.
- 10) Van Miller, J.P. (1990): Glutaraldehyde: 13-week toxicity study in dogs with administration via the drinking water. Bushy Run Research Center. NTIS/OTS0535072.
- 11) Van Miller, J.P., S.J. Hermansky, P.E. Losco and B. Ballantyne (2002): Chronic toxicity and oncogenicity study with glutaraldehyde dosed in the drinking water of Fischer 344 rats. *Toxicology.* 175: 177-189.
- 12) Neeper-Bradley, T.L. and B. Ballantyne (2000): Two-generation reproduction study by dosing with glutaraldehyde in the drinking water of CD rats. *J. Toxicol. Environ. Health. A.* 61: 107-129.
- 13) Bushy Run Research Center (1983): Glutaraldehyde vapor subchronic inhalation study on rats. NTIS/OTS0535072.
- 14) NTP (1993): NTP technical report on toxicity studies of glutaraldehyde (CAS No. 111-30-8) administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F₁ mice. TR-25.
- 15) Gross, E.A., P.W. Mellick, F.W. Kari, F.J. Miller and K.T. Morgan (1994): Histopathology and cell replication responses in the respiratory tract of rats and mice exposed by inhalation to glutaraldehyde for up to 13 weeks. *Fundam. Appl. Toxicol.* 23: 348-362.

- 16) Zissu, D., P. Bonnet and S. Binet (1998): Histopathological study in B6C3F₁ mice chronically exposed by inhalation to glutaraldehyde. *Toxicol. Lett.* 95: 131-139.
- 17) NTP (1999): NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of glutaraldehyde (CAS No. 111-30-8) in F344/N rats and B6C3F₁ mice. (Inhalation studies). TR-490.
- 18) van Birgelen, A.P., B.J. Chou, R.A. Renne, S.L. Grumbein, J.H. Roycroft, J.R. Hailey and J.R. Bucher (2000): Effects of glutaraldehyde in a 2-year inhalation study in rats and mice. *Toxicol. Sci.* 55: 195-205.
- 19) Ema, M., T. Itami and H. Kawasaki (1992): Teratological assessment of glutaraldehyde in rats by gastric intubation. *Toxicol. Lett.* 63: 147-153.
- 20) BASF Corp. (1991): Study of the prenatal toxicity of glutaraldehyde in rats after oral administration (drinking water). BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology. NTIS/OTS0535537.
- 21) Marks, T.A., W.C. Worthy and R.E. Staples (1980): Influence of formaldehyde and Sonacide® (potentiated acid glutaraldehyde) on embryo and fetal development in mice. *Teratology.* 22: 51-58.
- 22) BASF Corp. (1991): Study of the prenatal toxicity of glutaraldehyde in rabbits after oral administration (gavage). BASF Aktiengesellschaft, Department of Toxicology. NTIS/OTS0535538.
- 23) Ballantyne, B. and S.L. Jordan (2001): Toxicological, medical and industrial hygiene aspects of glutaraldehyde with particular reference to its biocidal use in cold sterilization procedures. *J. Appl. Toxicol.* 21: 131-151.
- 24) 尾家重治, 神谷晃, 宮尾直之, 長野恵子, 辻野晃, 白野陽正, 福田保, 尼崎正路, 頼岡克弘 (1995): 2%グルタラールのばく露による医療従事者の副作用. *手術医学.* 16: 615-618.
- 25) Kinoshita, K., A. Inoue and A. Shoji (2000): A case of contact dermatitis due to Dentyde. *Environ. Dermatol.* 7: 40-43.
- 26) 西出忠司, 内田玄桂, 石川紘, 岸本卓巳, 吉崎尚平, 坂野紀子, 王炳玲, 山崎雪恵, 瀧川智子 (2005): 職場におけるアルデヒド類の測定と健康管理に関する研究. *産衛誌.* 47: 104-105.
- 27) Bardazzi, F., M. Melino, G. Alagna and S. Veronesi (1986): Glutaraldehyde dermatitis in nurses. *Contact Dermatitis.* 14: 319-320.
- 28) Corrado, O.J., J. Osman and R.J. Davies (1986): Asthma and rhinitis after exposure to glutaraldehyde in endoscopy units. *Hum. Toxicol.* 5: 325-328.
- 29) Norback, D. (1988): Skin and respiratory symptoms from exposure to alkaline glutaraldehyde in medical services. *Scand. J. Work Environ. Health.* 14: 366-371.
- 30) 厚生労働省 (2005): 通達：医療機関におけるグルタルアルデヒドによる労働者の健康障害防止について. 基発第 0224007 号.
- 31) Vyas, A., C.A. Pickering, L.A. Oldham, H.C. Francis, A.M. Fletcher, T. Merrett and R.M. Niven (2000): Survey of symptoms, respiratory function, and immunology and their relation to glutaraldehyde and other occupational exposures among endoscopy nursing staff. *Occup. Environ. Med.* 57: 752-759.

- 32) Pisaniello, D.L., R.T. Gun, M.N. Tkaczuk, M. Nitschke and J. Crea (1997): Glutaraldehyde exposures and symptoms among endoscopy nurses in South Australia. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 12: 171-177.
- 33) Teta, M.J., B.H. Avashia, T.J. Crawley and A.T. Yamin (1995): Absence of sensitizations and cancer increases among glutaraldehyde workers. *Tox. Subst. Mech.* 14: 293-305.
- 34) Hemminki, K., P. Mutanen, I. Saloniemi, M.L. Niemi and H. Vainio (1982): Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. *Br. Med. J.* 285: 1461-1463.
- 35) Hemminki, K., P. Kyyronen and M.L. Lindbohm (1985): Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J. Epidemiol. Community Health.* 39: 141-147.
- 36) Marnett, L.J., H.K. Hurd, M.C. Hollstein, D.E. Levin, H. Esterbauer and B.N. Ames (1985): Naturally occurring carbonyl compounds are mutagens in *Salmonella* tester strain TA104. *Mutat. Res.* 148: 25-34.
- 37) Dillon, D., R. Combes and E. Zeiger (1998): The effectiveness of *Salmonella* strains TA100, TA102, and TA104 for detecting mutagenicity of some aldehydes and peroxides. *Mutagenesis.* 13: 19-26.
- 38) Wilcox, P., A. Naidoo, D.J. Wedd and D.G. Gatehouse (1990): Comparison of *Salmonella typhimurium* TA102 with *Escherichia coli* WP2 tester strains. *Mutagenesis.* 5: 285-291.
- 39) Kosako, M., and H. Nishioka (1982): New forward mutation assay using low-concentration streptomycin resistance mutation in *E. coli* strains with plasmid PKM101. *Sci. Eng. Rev.* 22, 239-249.
- 40) St. Clair, M.B., E. Bermudex, E.A. Gross, B.E. Butterworth and L. Recio (1991): Evaluation of the Genotoxic Potential of Glutaraldehyde. *Environ. Mol. Mutagen.* 18:113-119.
- 41) Kuykendall, J.R. and M.S. Bogdanffy (1992): Efficiency of DNA Histone Crosslinking Induced by Saturated and Unsaturated Aldehydes *in vitro*. *Mutat. Res.* 283: 131-136.
- 42) Hengler, W.C. and R.S. Slesinski (1981): Glutaraldehyde. *Salmonella*/Microsome (Ames) bacterial mutagenicity assay. Bushy Run Research Center. NTIS/OTS0535072.
- 43) Vergnes, J.S. and E.R. Morabit (1991): UCARCIDE® Antimicrobial 250 (Glutaraldehyde, 50% aqueous solution). *In vitro* chromosomal aberrations assay in chinese hamster ovary cells. Bushy Run Research Center. NTIS/OTS0535072.
- 44) Carnegie-Mellon Institute of Research (1980): Glutaraldehyde (50%). *In vitro* mutagenesis studies: 3-test battery. Chemical hygiene fellowship. Carnegie-Mellon Institute of Research, Carnegie-Mellon University. NTIS/OTS0535072.
- 45) Union Carbide Corp. (1993): UCARCIDE® antimicrobial 250 (glutaraldehyde, 50% aqueous solution): Bone marrow chromosomal aberrations assay in rats. NTIS/OTS0537689.
- 46) Mirsalis, J.C., C.K. Tyson, K.L. Steinmetz, E.K. Loh, C.M. Hamilton, J.P. Bakke and J.W. Spalding (1989): Measurement of unscheduled DNA synthesis and S-phase synthesis in rodent

- hepatocytes following *in vivo* treatment: Testing of 24 compounds. Environ. Mol. Mutagen. 14: 155-164.
- 47) Tamada, M., S. Sasaki, Y. Kadono, S. Kato, M. Amitani, Y. Ogasahara, T. Tamura and N. Sato (1978): Mutagenicity of glutaraldehyde in mice. J. Antibacteriol. Antifung. Agent. 6: 62-68.
- 48) Union Carbide Corp. (1993): *In vivo* mouse blood micronucleus test with swiss-webster mice. NTIS/OTS0538149.
- 49) Collins, J.J., C. Burns, P. Spencer, C.M. Bodnar and T. Calhoun (2006): Respiratory cancer risks among workers with glutaraldehyde exposure. J. Occup. Environ. Med. 48: 199-203.
- 50) Walrath, J., and J.F. Fraumeni Jr. (1984): Cancer and other causes of death among embalmers. Cancer Res. 44: 4638-4641.
- 51) Stroup, N.E., A. Blair and G.E. Erikson (1986): Brain cancer and other causes of death in anatomists. J. Natl. Cancer Inst. 77: 1217-1224.
- 52) Hayes, R.B., A. Blair, P.A. Stewart, R.F. Herrick and H. Mahar (1990): Mortality of U.S. embalmers and funeral directors. Am. J. Ind. Med. 18: 641-652.
- 53) Logue, J.N., M.K. Barrick and G.L. Jessup Jr. (1986): Mortality of radiologists and pathologists in the Radiation Registry of Physicians. J. Occup. Med. 28: 91-99.

(4) 生態リスクの初期評価

1)- : U.S.EPA 「AQUIRE」

344 : Office of Pesticide Programs(2000):Pesticide Ecotoxicity Database (Formerly: Environmental Effects Database (EEDB)).Environmental Fate and Effects Division, U.S.EPA, Washington, D.C..

2) OECD High Production Volume Chemicals Program(1998) : SIDS (Screening Information Data Set) Initial Assessment Report

3) European Chemical Bureau(2000) : IUCLID(International Uniform Chemical Information Data Base)Dataset. .